

© А.В. Панченко, И.Г. Попович, Е.И. Федорос, С.Е. Пигарев

Канцерогенный риск у потомства млекопитающих, перенесших прекоцептивное облучение. Систематический обзор

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Andrey V. Panchenko, Irina G. Popovich, Elena I. Fedoros, Sergey E. Pigarev

Carcinogenic Risk in the Offspring of Preconceptionally Irradiated Mammals: A Systematic Review

N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation

Введение. Изучение феномена трансгенерационных эффектов ионизирующего излучения насчитывает не один десяток лет. Одним из возможных последствий облучения родителей может быть изменение частоты и спектра развития злокачественных новообразований у потомства, при этом данный вопрос освещается в небольшом числе публикаций экспериментальных и эпидемиологических исследований. Целью данного обзора было определить влияние прекоцептивного облучения отцов и матерей на риск развития опухолевой патологии у их потомства.

Материалы и методы. В базах данных PubMed и eLIBRARY.RU проведен поиск без ограничений по дате с использованием терминов: «трансгенерационный канцерогенез», «радиационный канцерогенез» в eLIBRARY.RU и *transgeneration AND irradiation* в PubMed; всего были найдены 236 публикаций. После первоначального ознакомления с названием и аннотацией исключены 161. Для детального анализа отобраны 75 работ, из которых исключены 63 как не соответствующие критериям, включая одну дублирующую результаты и 22 обзорные публикации. Дополнительный анализ списков литературы в обзорных работах позволил идентифицировать еще 18 публикаций. Всего в систематический обзор включены 30 публикаций.

Результаты. В основном, исследования заболеваемости у потомства облученных людей не выявили каких-либо значимых рисков для здоровья. В то же время эксперименты, выполненные на мышах, свидетельствуют в пользу наличия увеличенного риска, как спонтанного, так и индуцированного дополнительным воздействием канцерогенеза у потомства облученных животных.

Выводы. В целом совокупность эпидемиологических данных у людей и экспериментальных у мышей не позволяет исключить того, что воздействие облучения на зародышевую линию вызывает слабые прямые онкогенные эффекты, а также сопровождается гиперчувствительностью потомства к последующим канцерогенным воздействиям в постнатальном периоде.

Ключевые слова: канцерогенез; опухоль; трансгенерационный эффект; облучение; ионизирующее излучение

Для цитирования: Панченко А.В., Попович И.Г., Федорос Е.И., Пигарев С.Е. Канцерогенный риск у потомства млекопитающих, перенесших прекоцептивное облучение. Систематический обзор. *Вопросы онкологии*. 2025; 71 (2): 00-00.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-2-OF-2193

✉ Контакты: Панченко Андрей Владимирович, ando_pan@mail.ru

Introduction. The phenomenon of transgenerational effects of ionizing radiation has been studied for several decades. One of the possible consequences of parental irradiation may be an affected frequency and spectrum of malignant neoplasms in the offspring. A small number of experimental and epidemiological studies have been published on this subject. The aim of this review was to determine the effect of pre-conceptional paternal and maternal irradiation on the development of tumor pathology in offspring.

Materials and Methods. A search was performed in the PubMed and eLIBRARY.RU databases without date restrictions using the terms: “transgenerational carcinogenesis”, “radiation carcinogenesis” in eLIBRARY.RU and “transgeneration” AND “irradiation” in PubMed, yielding a total of 236 records. After an initial review of titles and abstracts, 161 were excluded. A total of 75 studies were selected for detailed analysis, of which 63 were excluded according to the criteria, including 1 study with duplicate results and 22 review publications. An additional search of the reference lists of the reviews was conducted and a further 18 eligible publications were identified. A total of 30 publications were subjected to a systematic review.

Results. In general, studies of morbidity in the offspring of irradiated humans have shown no significant health risks. However, experiments in mice suggest an increased risk of carcinogenesis in the offspring of irradiated animals, both spontaneous and induced by an additional hit.

Conclusion. Overall, the epidemiological data in humans and the experimental data in mice do not exclude the possibility that germ line exposure to ionising radiation may cause weak direct oncogenic effects and may also be associated with hypersensitivity of the offspring to subsequent postnatal carcinogenic exposure.

Keywords: carcinogenesis; tumor; transgenerational effect; irradiation; ionizing radiation

For Citation: Andrey V. Panchenko, Irina G. Popovich, Elena I. Fedoros, Sergey E. Pigarev. Carcinogenic risk in the offspring of preconceptionally irradiated mammals: a systematic review. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(2): 00-00. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-2-OF-2193

Введение

Известно, что ионизирующее излучение оказывает вредное воздействие на репродуктивную систему как мужчин, так и женщин, и это один из канцерогенных факторов, увеличивающих вероятность развития онкопатологии у облученных лиц. Влияние внутриутробного облучения на канцерогенез у потомства проявляется увеличением онкологической заболеваемости и не оспаривается [1]. Однако канцерогенный риск для потомков родителей, перенесших прекоцептивное облучение, не является полностью изученным. Одни из первых наблюдений за потомками лиц, подвергнутых ионизирующему излучению, были получены в отношении переживших атомные бомбардировки. Несмотря на тщательный мониторинг, данных о риске трансгенерационного канцерогенеза среди этой когорты не получено. Первое сообщение о потенциальном риске развития лейкемии у потомства облученных родителей описывало результаты исследования группы детей, живущих в Сискейле, недалеко от завода по переработке ядерного топлива в г. Селлафилде, Западная Камбрия (Великобритания) [2]. Однако, как предшествовавшие этому исследования [3], так и более поздние работы с участием потомства рабочих подобных производств в Шотландии [4], Канаде [5], Великобритании [6], США [7], не подтвердили причинно-следственную связь между облучением отцов до зачатия и онкологической заболеваемостью у детей. Дальнейшие исследования потомков родителей, переживших атомные бомбардировки, также не выявили влияния прекоцептивного облучения на развитие гемобластозов [8]. Гипотеза о существенной связи между детским лейкозом и прекоцептивным облучением по отцовской линии в настоящее время фактически отвергнута [9].

Тем не менее, эти исследования послужили толчком к оценке риска прекоцептивного облучения родителей на развитие опухолей у потомства в экспериментах у лабораторных животных [10–12].

Существенная часть работ по изучению трансгенерационных эффектов облучения у животных и человека затрагивает генетические нарушения, возникающие у облученных родителей и потомства, а также описывает спектр неопухолевых патологий. Экспериментальные или популяционные исследования, посвященные оценке развития онкопатологии у детей прекоцептивно облученных родителей, относительно редки. Их анализ позволит улучшить представления о рисках трансгенерационного канцерогенеза после воздействия ионизирующего излучения.

Материалы и методы

Систематический обзор проведен в соответствии с Руководством по систематическим обзорам и метаанализу (PRISMA). Методология выявления источников для анализа приведена на рис. Был проведен поиск в базах данных PubMed и eLIBRARY.RU без временных ограничений. Использованы следующие термины, применяемые ко всем полям текста: eLibrary: «трансгенерационный канцерогенез», «радиационный канцерогенез» (найден 121 источник), PubMed: *transgeneration AND irradiation* (найдено 115 источников).

Сформированы следующие критерии включения в обзор: эпидемиологическое, клиническое или экспериментальное (у млекопитающих) исследование с включением соответствующей условно здоровой контрольной группы; наличие оценки одного из параметров канцерогенеза (частота, множественность опухолей). Для исключения использовали следующие критерии: облучение во время беременности (не прекоцептивное), не проводилась оценка канцерогенеза у потомства. Описательные и систематические обзоры были исключены.

После первоначального ознакомления с названием и аннотацией исключен 161 источник. Для детального анализа отобраны 75 исследований. В соответствии с критериями исключены 63 работы, из которых одна статья дублировала результаты, а также 22 обзорные публикации. Дополнительно анализировали монографии МАИР по выявлению канцерогенной опасности для человека и списки литературы в идентифицированных обзорных статьях, что позволило дополнительно включить в обзор еще 18 публикаций. Итого 30 источников удовлетворяли критериям включения и подвергнуты систематическому обзору. Двое авторов оценивали соответствие опубликованных исследований критериям включения и исключения. Метаанализ данных не проводили.

Результаты

Экспериментальные исследования

Исследования трансгенерационной канцерогенности прекоцептивного облучения были выполнены у мышей различных линий. Основные результаты опубликованных экспериментальных исследований приведены в таблице. Большинство экспериментов было выполнено в отношении оценки прекоцептивного облучения самцов-родителей, и только в двух исследованиях оценивали влияние облучения матерей до спаривания.

Первое экспериментальное сообщение, подтверждающее риск трансгенерационного канце-



Рис. Блок-схема поиска и анализа исследований для включения в обзор
Fig. Flowchart of the search and analysis of studies for inclusion in the review

рогенного эффекта прекоцептивного облучения, касалось увеличения частоты доминантных мутаций, частоты морфологических аномалий и развития опухолей у поколения F1 мышей ICR, родительское поколение которых подвергли рентгеновскому излучению [10]. Данный эффект был подтвержден в исследованиях отечественной группы ученых, которые показали увеличение частоты животных с множественными опухолями легкого среди потомков F1, полученных от облученных самцов мышей SHR, при введении в качестве дополнительного канцерогенного воздействия уретана [11]. Рентгеновское облучение самцов мышей SHR перед спариванием повысило восприимчивость их потомства в двух поколениях к воздействию 12-О-тетрадеканойлфорбол-13-ацетата, стимулирующему канцерогенез кожи, вследствие нестабильности генома [13].

Результаты, опубликованные Nomura (1982), были подвергнуты проверке независимой группой исследователей в серии опытов. У потомства мышей BALB/cJ и C3H/HeN после однократного рентгеновского облучения наблюдали дозозависимый доминантный летальный ответ, но влияния на частоту возникновения опухолей легких у потомства не выявлено [12]. В поколении F1 мышей C3H/HeN выполняли промоцию канцерогенеза легкого уретаном, но мо-

дификации канцерогенеза легкого вследствие облучения мышей-родителей не обнаружили [14]. Авторы высказали предположение о связи параметров канцерогенеза с циклическими или сезонными колебаниями частоты развития опухолей. Большой эксперимент на 4279 мышях линии SWA/J был выполнен для оценки частоты развития опухолей у потомства и изменения чувствительности к канцерогенному воздействию (уретан), а также зависимости от срока от облучения до спаривания. У самок F1 от отцов, подвергнутых рентгеновскому облучению 2 Гр за 1 неделю до спаривания, наблюдали тенденцию к более высокой частоте опухолей кроветворной системы. У самцов F1 от отцов, подвергнутых рентгеновскому облучению 2 Гр за 1 неделю до спаривания, была более высокая частота бронхиолоальвеолярных аденокарцином. Это указывает на вероятное повышение чувствительности постмейотических стадий герминальных клеток к трансгенерационным канцерогенным эффектам. С другой стороны, у потомства, рожденного от облученных отцов, спаренных через 3 и 9 нед. после рентгеновского облучения, не наблюдалось увеличения частоты опухолей. Введение уретана потомству не влияло на частоту опухолей при сравнении групп от облученных и необлученных самцов.

Таблица. Опыт по изучению трансгенерационного канцерогенеза у прекоцептивно облученных мышей и их основные результаты

Линия P0, пол	Условия облучения P0	Спаривание	Воздействие у F1	Срок наблюдения за F1	Опухоли у F1	Результат у F1	Ссылка
ICR m или f	X-гау 36-504 сГр, 72 сГр/мин	Через 1 нед.	Отсутствует	Возраст — 8 мес.	Аденомы легкого	↑ На 4,7 % (P0 m). ↑ На 3,4 % (P0 f)	[10]
BALB/cJ m	X-гау 250 или 500 сГр, 76 сГр/мин	Через 1 нед.	Отсутствует	Возраст — 8 мес.	Аденомы, аденокарциномы легкого	Нет различий	[12]
S3H/HeN m	X-гау 250 или 500 сГр, 76 сГр/мин	Через 1 или 2 нед.	Отсутствует ЭКМ в возрасте 1 мес. 1 раз	Возраст — 6 или 12 мес.	Аденомы, аденокарциномы легкого	Нет различий Нет различий	[14]
СВА/J m	X-гау 1 или 2 Гр (30 сГр/мин на тестикулы)	Через 1, 3, 9 нед.	Отсутствует ЭКМ в возрасте 1,5 мес. 1 раз	Пожизненно	Аденокарциномы легкого, лимфомы и гистиоцитарные саркомы	Аденокарциномы ↑ у m (P0 2 Гр/1 нед.), тенденция к ↑ лимфом и сарком у f (P0 2 Гр/1 нед.)	[15]
SHR m	X-гау 4,2 Гр, 98 сГр/мин	Через 4 нед.	ЭКМ в возрасте 3 мес. 5 раз (15 дней)	3 мес. после уретана	Аденомы легкого, лейкозы	↑ На 6,3 % животных с множественными (> 11) опухолями легкого	[11]
SHR m	X-гау 4,2 Гр, 117 сГр/мин	Через 4 нед.	ТФА в возрасте 4 мес. (24 нед.)	20 нед. после ТФА	Папилломы кожи	↑ На 55,9 % у m. ↑ На 27,9 % у f	[13]
C57BL/6N f	X-гау 2 Гр за 2 раза Через 24 ч.	Через 2 нед.	Отсутствует	До 28 мес.	Опухоли печени, опухоли легкого	↑ Опухолей печени на 9 % у m. ↑ опухолей легкого на 12 % у m	[16]
CD1/Ptch1 ^{+/+} m	X-гау 1 Гр	Через 6 нед.	Циклоспорин А 6 мес.	До признаков заболевания	Медуллобластома у Ptch1 ^{+/+}	Нет различий ↑ На 19 %	[17]
C57BL/6J APC ^{688N/+} m и f	X-гау 25 сГр, 93,6 сГр/мин	Через 2 дня	Отсутствует	В возрасте 210 дней	Опухоли кишечника у APC ^{688N/+}	↑ На 86 % у m и на 63 % у f (P0 m+f). ↑ На 50 % у m и на 33 % у f (P0 m)	[18]
BALB/c m	γ-гау 1 Гр, 101 сГр/мин	Через 4 нед.	ЭКМ в возрасте 3 мес. 4 раза	30 нед. после уретана	Аденокарциномы и аденомы легкого	↑ На 43 % (m). ↑ На 49 % (f)	[19]
DBA2 m	²³⁹ Pu 128 или 256 Бк/г	Через 12 нед.	МНМ в возрасте 10 нед. 1 раз	36 нед. после МНМ	Лимфомы тимуса, лейкемия	↑ На 22 %, на 28 дней раньше	[20]
DBA2 m	⁵⁹ Fe 4 кБк/г	2,5 или 12 нед.	МНМ в возрасте 10 нед. 1 раз	Прижизненно	Лимфо- и гемобластозы	↑ У m, f (P0 12 нед.)	[21]
S3H/HeN/Crj m	Нейтронное облучение с энергией 0,2 или 0,6 МеВ в дозах 12,5, 25, 50 и 100 сГр	Через 2 нед.	Отсутствует	До 13,5 мес.	Опухоли печени, прочие	↑ Опухолей печени на 21,2 % (P0 0,6 МеВ, 50 сГр)	[22]

ЭКМ — этилкарбамаз, уретан; ТФА — 12-О-тетрадеканонифорб-13-ацетат; МНМ — метилнитрозомочевина; m — самцы; f — самки; γ-гау — гамма-облучение; X-гау — рентгеновое облучение; ↑ — сажки; ↓ — сажки; X-гау — рентгеновое облучение.

Table. Studies on transgenerational carcinogenesis in pre-exposed mice and key findings

Strain P0, gender	P0 irradiation	Mating	Impact at F1	F1 observation time	Tumors in F1	Result in F1	Reference
ICR m or f	X-ray 36-504 cGy, 72 cGy/min	After 1 week	None	Age of 8 months	Lung adenomas	↑ By 4.7 % (P0 m). ↑ By 3.4 % (P0 f).	[10]
BALB/cJ m	X-ray 250 or 500 cGy, 76 cGy/min	After 1 week	None	Age of 8 months	Lung adenomas, adenocarcinomas	No differences	[12]
C3H/HeH m	X-ray 250 or 500 cGy, 76 cGy/min	After 1 or 2 weeks	None EC at age of 1 month once	Age of 6 or 12 months	Lung adenomas, adenocarcinomas	No differences No differences	[14]
CBA/J m	X-ray 1 or 2 Gy (30 cGy/min on the testes)	After 1, 3, 9 weeks	None EC at age of 1.5 month once	In Vivo	Lung adenocarcinomas, lymphomas and histiocytic sarcomas	Adenocarcinomas ↑ in m (P0 2 Gy /1 week), tendency to ↑ lymphomas and sarcomas in f (P0 2 Gy /1 week)	[15]
SHR m	X-ray 4,2 Gy, 98 cGy/min	After 4 weeks	EC at age of 3 months 5 times (15 days)	3 months After EC	Lung adenomas, leukemias	↑ By 6.3 % in animals with multiple (>11) Lung tumors	[11]
SHR m	X-ray 4,2 Gy, 117 cGy/min	After 4 weeks	TPA at age of 4 months (24 weeks)	20 weeks After TPA	skin papillomas	↑ By 55.9 % in m. ↑ By 27.9 % in f.	[13]
C57BL/6N f	X-ray 2 Gy 2 times After 24 h	After 2 weeks	None Cyclosporine A at 6 months	till 28 months	liver tumors, Lung tumors	↑ Liver tumors by 9 % in m. ↑ Lung tumors by 12 % in m	[16]
CD1Pit ^{h1/+} m	X-ray 1 Gy	After 6 weeks	None X-ray 1 Gy on day 2	Before the signs of the disease	Medulloblastoma in <i>Pit^{h1/+}</i>	No differences ↑ By 19 %	[17]
C57BL/6J <i>APC^{638N/+}</i> m and f	X-ray 25 cGy, 93,6 cGy/min	After 2 days	None	Age of 210 days	Intestinal tumors in <i>APC^{638N/+}</i>	↑ By 86 % in m and by 63 % in f (P0 m+f). ↑ By 50 % in m and by 33 % in f (P0 m)	[18]
BALB/c m	γ-ray 1 Gy, 101 cGy/min	After 4 weeks	EC at age of 3 months 3 times	30 weeks After EC	Lung adenomas, adenocarcinomas	↑ By 43 % (m). ↑ By 49 % (f)	[19]
DBA2 m	²³⁹ Pu 128 or 256 Bq/g	After 12 weeks	MNU at age of 10 weeks once	36 weeks After MNU	Lymphomas of the thymus, leukemia	↑ By 22 %, 28 days earlier	[20]
DBA2 m	⁵⁵ Fe 4 kBq/g	2.5 or 12 weeks	MNU at age of 10 weeks once	For the life	Lympho- and hemoblastoses	↑ In m, f (P0 12 weeks)	[21]
C3H/HeNCij m	Neutron irradiation with energy 0,2 or 0,6 MeV at 12,5, 25, 50 and 100 cGy	After 2 weeks	None	Till 13.5 months	Liver tumors, other	↑ Liver tumors by 21.2 % (P0 0,6 MeV, 50 cGy)	[22]

EC — ethyl carbamate, urethane; TPA — 12-O-tetradecanoylforbol-13-acetate; MNU — methyl nitrosourea; m — male; f — female.

Частота мутаций *Kras* при канцерогенезе легких у мышей F1 значительно увеличивается по мере прогрессирования опухолей от гиперплазии (18 %) до аденомы (75 %) и карциномы (80 %), а при введении уретана увеличилась частота мутаций *K-ras* в кодоне 61 (самая частая мутация САА→СТА). Мутации в кодоне 61 *K-ras* были более частыми в опухолях легких у потомства облученных самцов, получившего уретан, (71 %) по сравнению с контрольным (56 %). Мутаций в гене *p53* с 5 по 8 экзоны не выявлено при гиперплазии, аденомах или аденокарциномах легкого [15].

Оценивали и эффекты введения радионуклидов на канцерогенез у потомства. Так, при введении ^{239}Pu оружейного качества самцам мышей линии DBA2 у потомства F1 при дополнительном воздействии метилнитрозомочевинной для индукции гемобластозов первые случаи развития опухолей наблюдали на 28 дней раньше, а частота развития была значимо выше. Предположительно увеличение частоты лейкозием обусловлено наследственными изменениями развития гемопоэтических стволовых клеток [20]. Несколько позже было показано, что введение ^{55}Fe за 84 дня до спаривания и последующее введение потомству метилнитрозомочевинной значительно увеличивают частоту лимфогемопоэтических злокачественных новообразований у мышей. Эти данные подтверждают гипотезу о том, что абберрации, потенциально лейкемогенные, могут передаваться потомству после радиационного повреждения герминальных отцовских клеток [21].

Единичные исследования были посвящены вопросу влияния на канцерогенез прекоцептивного облучения самок мышей. Двукратное рентгеновское облучение самок мышей линии C57BL/6N в дозе 2 Гр с интервалом 24 ч было связано с более высокой частотой опухолей легкого и печени у потомков F1 по сравнению со сверстниками от необлученных матерей [16]. Усиление канцерогенеза у потомства облученных матерей было показано в описанном выше исследовании Nomura (1982).

Была проведена и оценка эффекта нейтронного излучения. Зарегистрировано увеличение частоты развития опухолей у самцов F1 линии C3H/HeNCrj от самцов, подвергнутых общему воздействию моноэнергетических нейтронных пучков. В основном, развивались опухоли печени, их частота составила 18,9 % для ложнооблученной группы, 8,3, 4,8, 25,0 и 28,6 % при дозах облучения 12,5, 25, 50 и 100 сГр для 0,2 MeV соответственно и с частотой 0, 31,3, 40,1 (P = 0,03) и 25 % для 0,6 MeV [22].

Наличие мутаций, предрасполагающих к развитию опухолей, может быть фактором, оказыва-

ющим влияние на трансгенерационные эффекты прекоцептивного облучения. Эта гипотеза была проверена в нескольких опытах с мутантными животными. При облучении гетерозигонных нокаутных самцов мышей CD1 *Ptch1*^{+/-}, склонных к развитию спонтанной и радиационно-индуцированной медуллобластомы, было получено потомство F1, часть которого подвергли дополнительному облучению в неонатальном периоде, что привело к увеличению частоты развития медуллобластом в 1,4 раза. Анализ гетерозиготности 13-й хромосомы в опухолевой ДНК показал биаллельную потерю *Ptch1* во всех образцах, что свидетельствует в пользу типичного механизма делеции, характерного для радиационно-индуцированной медуллобластомы. Авторы предполагают, что полученные результаты свидетельствуют о возможном эпигенетическом механизме наследования, основанном на радиационно-индуцированных изменениях профиля экспрессии микроРНК в отцовских сперматозоидах [17]. В другом исследовании туморогенный трансгенерационный эффект низких доз радиации был изучен у мутантных мышей C57BL/6J APC^{1638N/+}, склонных к спонтанному развитию опухолей кишечника. У гетерозиготных потомков облученных родителей выявлена большая множественность опухолей кишечника: для полученных от обоих облученных родителей — у самцов $7,81 \pm 0,91$ и у самок $5,45 \pm 0,36$, в группе потомков от облученных отцов — у самцов $6,30 \pm 0,33$ и у самок $4,45 \pm 0,33$, по сравнению с потомством от необлученных родителей — у самцов $4,2 \pm 0,48$ и у самок $3,35 \pm 0,37$ [18].

Повышенная чувствительность к канцерогенному воздействию уретана у мышей-потомков облученных самцов BALB/c показана и после общего гамма-облучения в дозе 1 Гр. Среднее количество макроскопически выявленных опухолей легких у потомков облученных самцов было выше, чем у потомков необлученных самцов, у самок — на 49 % (p < 0,05), у самцов — на 43 % (p < 0,01). Большинство выявленных опухолей представляли собой аденокарциномы [19].

Эпидемиологические и клинические исследования

Исследования канцерогенного риска прекоцептивного облучения были выполнены в различных группах риска у людей: у переживших атомные бомбардировки, работников радиационно-опасных производств, потомков онкологических больных, перенесших лучевое лечение в детском возрасте.

Риск онкозаболеваемости в возрасте до 20 лет был определен для когорты из 31 150 детей, рожденных от родителей, переживших атомную бомбардировку. Один или оба родителя получили > 0,01 Зв при бомбардировке (средняя

объединенная доза для гонад — 0,43 Зв). Не выявлено увеличения числа злокачественных новообразований у детей, родители которых подвергались облучению [23]. Позже в работе S. Izumi с соавт. исследовали смертность за период 1946–1999 гг. от злокачественных новообразований и неопухоловой патологии у потомков людей, постоянно проживавших в Хиросиме или Нагасаки на момент рождения детей и облученных с медианой дозы 143 мЗв для 12 722 отцов и 132 мЗв для 7726 матерей. Не выявлено превышения референтных значений и зависимости смертности от увеличения дозы облучения [24].

Большой относительный риск развития лейкемии и неходжкинской лимфомы был зарегистрирован в упомянутом во введении исследовании по типу «случай-контроль» у детей, родившихся вблизи Селлафилда (Камбрия, Великобритания), и у детей отцов, работающих на заводе [2, 25]. Авторы опубликовали пересмотренные оценки рисков вследствие изменений в расчетах с учетом неполного календарного года работы для мужчин до зачатия, однако оцененные риски существенно не изменились или стали немного больше [26]. Данная ассоциация была выявлена на небольшом числе наблюдений и привлекла к себе значительное внимание, после чего была начата масштабная исследовательская программа трансгенерационного риска канцерогенеза у облученных родителей. Независимо в трех других районах на севере Англии проведено исследование по типу «случай-контроль» с использованием опросников в группе 109 детей с диагнозом лейкемия или неходжкинская лимфома в 1974–1988 гг. У матерей было выявлено несколько факторов риска, наибольший относительный риск был связан с пищевой промышленностью (RR = 2,56; 95 % ДИ: 1,32–5,00). Была обнаружена значительная связь прекоцептивного воздействия на отцов древесной пыли (RR = 2,73; 95 % ДИ: 1,44–5,16), радиации (RR = 3,23; 95 % ДИ: 1,36–7,72) и бензола (RR = 5,81; 95 % ДИ: 1,67–26,44). При оценке только ионизирующего излучения отношение рисков составило HR = 2,35 (95 % ДИ: 0,92–6,22). Однако в заключении авторы указали, что результаты исследования следует интерпретировать с осторожностью из-за небольшого числа наблюдений, некоторых совпадений с исследованием M.J. Gardner и соавт. (1990) и различных воздействий на некоторых родителей [27]. Позже авторами было предположено, что некая персистирующая инфекция, возникшая внутриутробно или в раннем младенчестве, могла быть вовлечена в развитие некоторых случаев детского лейкоза [28]; данные этого исследования были пересмотрены и проанализированы на совпадение изученной популяции

с исследованием M.J. Gardner и соавт. (1990), и пересекающиеся случаи были исключены из анализа. Число наблюдений за случаями определенно подвергнутых радиационному воздействию стало «ничтожно малым», что, наряду с другими факторами риска, делает затруднительными какие-либо выводы из этой работы [29].

Исследования у рабочих радиационно-опасных производств были проведены во многих странах. В районе Доунрея (Шотландия) изучали причины 14 случаев лейкемии и неходжкинской лимфомы у детей до 15 лет с 1970 по 1986 г. Не обнаружено относительного риска ассоциации с внутриутробным воздействием рентгеновского излучения, работой до зачатия или постановки диагноза, дозой ионизирующего излучения, полученной отцом до зачатия, и другими факторами. Учитывая малое число случаев и наличие сопутствующих факторов, повышенная заболеваемость лейкемией и неходжкинской лимфомой в окрестностях Доунрея не была связана с профессиональной деятельностью отцов в Доунрее или воздействием внешнего ионизирующего излучения на них до зачатия [30]. Еще одно исследование проведено с оценкой отцов 1024 детей с лейкемией и 237 детей с неходжкинской лимфомой по всей Шотландии с диагнозом в возрасте до 25 лет и рожденных с начала радиационного производства с 1958 г. Также были включены 96 детей из Северной Камбрии, поскольку некоторые работники одного из шотландских ядерных объектов жили по границе этого района. Не было обнаружено значительного увеличения уровня заболеваемости лейкемией и неходжкинской лимфомой при каком-либо уровне радиационного воздействия или прекоцептивного периода данного воздействия [4]. Исследование по типу «случай-контроль» у работников ядерного производства в Онтарио (Канада) включало 112 детей, чьи матери проживали вблизи производства, и 890 детей контрольной когорты, все дети возрастом до 14 лет имели диагноз лейкемия, установленный в 1950–1988 гг. У шести отцов изучаемой группы и у 53 из контрольной общая доза облучения составила до зачатия > 0,0 мЗв, а отношение шансов (OR) для развития онкопатологии у детей OR = 0,87 (95 % ДИ: 0,32–2,34). Эта работа не подтвердила гипотезу о связи лейкемии детей с прекоцептивным профессиональным облучением отцов [5]. Исследование влияния профессионального риска облучения клинических радиологов, хирургов, анестезиологов-реаниматологов, ветеринаров, стоматологов-хирургов, работников атомной промышленности, промышленных рентгенологов было проведено в отношении 14 869 детей, умерших от онкологических заболеваний в Англии, Уэльсе и Шотландии за

период 1953–1981 гг. Не было установлено каких-либо признаков того, что прекоцептивная профессиональная занятость была более значимой, нежели занятость после зачатия, с точки зрения риска развития всех видов злокачественных новообразований у детей. Одновременный анализ занятости до и после зачатия позволил получить $OR = 1,06$ (95 % ДИ: 0,45–2,47). Полученные данные свидетельствуют о том, что ни воздействие внешнего ионизирующего излучения, ни контакт с открытыми источниками радионуклидов не являются важными факторами риска развития детской лейкемии или общей онкозаболеваемости у детей [31].

Исследование «случай-контроль» проведено в Англии у 35 949 детей с онкопатологией и представителями контрольной группы. Оценивали риск работы отцов на радиационных производствах с известными дозиметрическими сведениями до зачатия, во время беременности. Случаи, описанные M.J. Gardner и соавт. (1990), были исключены. Отцы детей с лейкемией или неходжкинской лимфомой чаще, чем отцы контрольной группы, работали на радиационном производстве ($RR = 1,77$, 95 % ДИ: 1,05–3,03), но ни для одного из изученных периодов не было выявлено зависимости от дозы облучения, причем связь была наибольшей у тех работников, кто подвергался облучению в дозах ниже уровня обнаружения. Не было выявлено повышенного риска для отцов, получивших общую дозу до зачатия 100 мЗв или более или дозу в течение 6 мес. до зачатия 10 мЗв или более. Не было выявлено повышенного риска в отношении других онкологических заболеваний. Облучение матерей было связано со значительным повышением онкозаболеваемости у детей ($RR = 5,00$, 95 % ДИ: 1,42–26,94). Во время беременности только четыре матери из 15 работали на производствах, включенных в группу оценки риска, и ни одна из контрольной группы. Результаты исследования не подтверждают гипотезу об ассоциации прекоцептивного облучения отцов с лейкемией и неходжкинскими лимфомами у детей. Что касается риска для матерей, то число проанализированных случаев слишком мало для достоверной оценки риска, если таковой вообще существует [6]. Еще одно когортное исследование в Англии риска онкологической заболеваемости детей мужчин и женщин, работающих на радиационно-опасных производствах, включало 39 557 детей работников-мужчин и 8883 детей работников-женщин. Диагноз онкологического заболевания установлен у 111 детей, из них 28 случаев лейкемии. Заболеваемость лейкемией у детей, чьи отцы получили прекоцептивную дозу в 100 мЗв, была в 5,8 раза выше, чем у детей, зачатых до того, как их отцы начали рабо-

тать в атомной промышленности (95 % ДИ: 1,3–24,8). Однако это наблюдение основано только на трех выявленных случаях, два из которых были включены в исследование, проведенное в Западной Камбрии M.J. Gardner и соавт. (1990). Не было обнаружено взаимосвязи между увеличением дозы и развитием лейкемии. Высокие дозы облучения у работников встречаются редко, и даже если бы причиной была профессиональная радиационная вредность, абсолютное число случаев лейкемии у детей было бы небольшим, так как в этом исследовании менее трех случаев лейкемии у более чем 46 000 детей потенциально могли быть связаны с таким воздействием [32].

В США в 1992–1997 гг. у работников ядерной промышленности проведено исследование «случай-контроль» риска развития онкозаболеваний у детей, родители которых проживали в Хэнфорде, Айдахо и Ок-Ридже, в отношении лейкемии, неходжкинской лимфомы и опухолей центральной нервной системы. Дозы облучения определяли по данным внешних дозиметров, учитывая также радионуклидное накопление. Для каждого типа онкологического заболевания средняя доза до зачатия у отцов оказалась ниже в группе риска, чем в контрольной группе. Прекоцептивную дозу, превышающую 100 мЗв, получили четверо отцов из контрольной группы (трое — жители Хэнфорда), но ни один из отцов оцениваемой группы. Двое отцов контрольной группы были ассоциированы со случаями лейкемии у детей. Для 233 детей с онкологическими заболеваниями, у 28 из которых отец работал до зачатия в одном из трех изученных мест, по сравнению со 135 из 932 контрольной группы, относительный риск составил $RR = 0,77$ (95 % ДИ: 0,48–1,24). Был сделан вывод об отсутствии связи между прекоцептивным облучением отцов, работавших на ядерных объектах, и риском развития оцененных нозологий у детей [7].

В Германии для изучения ассоциации между воздействием ионизирующего излучения и опухолевыми заболеваниями у детей было проведено исследование по типу «случай-контроль», включавшее 1184 случая лейкозов, 234 неходжкинские лимфомы, 940 солидных опухолей и 2588 контрольных случаев с онкологическими заболеваниями. Облучение родителей до зачатия было положительно, но статистически незначимо связано с общей онкологической заболеваемостью. Облучение матерей во время беременности было фактором риска развития детских лимфом ($OR 3,87$, 95 % ДИ: 1,54–9,75). Прекоцептивное облучение отцов, работавших в ядерной промышленности в условиях дозиметрического наблюдения, характеризовалось увеличенным отношением шансов ($OR = 1,80$, 95 % ДИ: 0,71–

4,58). Дозы облучения часто были неизвестны или находились ниже уровня обнаружения, и ни в одном случае не превышали 30 мЗв. Пренатальные рентгенологические исследования отцов (но не матерей) были слабо ассоциированы с лейкозом у детей (OR = 1,33, 95 % ДИ: 1,10–1,61). Полученные результаты свидетельствуют о том, что воздействие ионизирующего излучения не играет значимой роли в развитии онкологических заболеваний у детей [33].

Риск развития онкологической патологии в детском возрасте (< 20 лет) был оценен в когорте 105 950 детей, родившихся в 1921–1984 гг. у американских радиологических технологов (USRT, США). У потомков женщин и мужчин было зарегистрировано 111 и 34 злокачественных новообразования системы крови и 115 и 34 солидных опухоли соответственно. Лейкемия и солидные опухоли у потомства не были ассоциированы с внутриутробным облучением матери или воздействием радиации до зачатия. Риск развития лимфом с предполагаемыми дозами облучения < 0,2, от 0,2 до 1,0 и > 1,0 мГр по сравнению с отсутствием облучения был незначительно повышен с отношением рисков HR = 2,3 (95 % ДИ 1,1–4,9), 1,8 (95 % ДИ 0,9–3,9) и 2,7 (95 % ДИ 0,9–8,7) соответственно. Преконцептивное облучение отцов в кумулятивной дозе, превышающей 95-й перцентиль (≥ 82 мГр, шесть случаев), было связано с незначительным риском развития рака у детей, с отношением риска, равным 1,8 (95 % ДИ: 0,7–4,6). По мнению авторов работы, отсутствуют убедительные доказательства повышенного риска развития онкозаболеваний у детей в связи с профессиональным облучением родителей [34]. Позже было проведено дополнительное изучение выявленного в описанном выше исследовании риска преконцептивного облучения матерей в отношении развития опухолей у детей. Дополнительно проанализировали 16 964 случая онкологических заболеваний детей национального регистра детских опухолей (NRCT, США). Обновленные данные не свидетельствуют о повышенном риске развития онкопатологии у детей, связанном с преконцептивным облучением матерей, и, таким образом, не подтверждают вывод предыдущего исследования о повышенном риске у потомства женщин, работающих на радиационно-опасных объектах [35].

Длительное (29 лет) динамическое наблюдение проводили за состоянием здоровья когорты детей, родившихся от ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС в 1986 г. Выявлено, что структура заболеваемости (по обращаемости) детей, родившихся от ликвидаторов, является нетипичной, новообразования составили 3,4 %. Наличие пролиферативного типа

иммунного ответа у части детей — изменение уровня NK-клеток (38 %), снижение экспрессии CD25 маркера у большинства в три-пять раз, дисбаланс субпопуляций Т-лимфоцитов, увеличение количества CD38+ (активированных предшественников Т-лимфоцитов) может свидетельствовать о сохраняющемся высоком риске развития опухолевых и аутоиммунных заболеваний [36]. За тридцатилетний период после аварии на Чернобыльской АЭС были прослежены два поколения детей от 0 до 18 лет. Когорта детей первого поколения — лица, родившиеся в 1969–1987 гг. и подвергшиеся хроническому комбинированному облучению радиоизотопами йода, цезия и стронция на этапе постнатального и внутриутробного развития. Когорта 2-го поколения — дети, подвергшиеся воздействию цезия 137 и стронция 90 в результате аварии, родители которых на момент аварии на Чернобыльской АЭС были в детском и подростковом возрасте. Как в 1-м, так и во 2-м поколении детей выявлены высокий уровень и увеличение распространенности злокачественных новообразований, уровень которых почти в два раза выше чем по Российской Федерации. Если в 1-м поколении рост радиационно-индуцированной патологии произошел за счет случаев рака щитовидной железы (63 % от всех случаев), то во 2-м поколении — за счет злокачественных новообразований лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей (43 %), а распространенность рака щитовидной железы во 2-м поколении не выходит за популяционную частоту. Авторы отмечают, что у детей 2-го поколения в структуре причин злокачественных новообразований появились злокачественные новообразования центральной нервной системы и поджелудочной железы [37].

Обсуждение

Воздействие ионизирующего облучения может вызывать повреждения ДНК в половых клетках облученных родителей до зачатия, что потенциально представляет значительную угрозу для потомков. При сохранении повреждений в клетках, могут нарушаться процессы оплодотворения, развития эмбриона, приводя к различным фенотипическим и генотипическим эффектам, включая развитие опухолей. Влияние радиации на родителей и трансгенерационные эффекты в отношении необлученных потомков рассмотрены в ряде обзоров [8, 38–40]. Преконцептивное облучение отцов связано с тератогенными эффектами, увеличением внутриутробной смертности и частоты рождения плода с пороками развития, снижением уровня оплодотворения как при оплодотворении *in vivo*,

так и при экстракорпоральном. Показано развитие нестабильности генома, которое включает крупномасштабные хромосомные перестройки и аберрации, анеуплоидию, генные мутации и амплификацию, образование микроядер, клеточную трансформацию, клональную гетерогенность, отсроченную гибель репродуктивных клеток, повышенную частоту генных мутаций *de novo* и нестабильность тандемных повторов. Количество микросателлитных мутаций увеличивается в зависимости от дозы облучения и сохраняется в течение 58 поколений у потомства мышей-самцов, подвергшихся однократному облучению рентгеновскими лучами. Изменения в экспрессии генов также передаются последующим поколениям. Подробное рассмотрение вышперечисленных эффектов выходит за рамки данного обзора, и читателю рекомендуется обратиться к упомянутым источникам для более детального ознакомления с работами в данной области.

Таким образом, потенциально вызванная радиацией нестабильность генома половых клеток может привести к развитию онкологических и других заболеваний у следующих поколений. Обсуждается наличие порогового уровня дозы облучения в отношении возникновения ответа клетки на лучевое повреждение и связанное с таким ответом формирование генетической нестабильности с передачей потомству [41]. Результаты экспериментальных исследований позволяют предположить, что при облучении самцов P0 постмейотические половые клетки (сперматозоиды/сперматиды) более чувствительны к возникновению опухолей у F1, чем премейотические клетки (сперматогонии) [10].

У мышей наличие ассоциации прекоцептивного облучения с увеличением частоты развития опухолей у потомства и/или увеличением предрасположенности/ чувствительности к повторному канцерогенному воздействию показано в 11 исследованиях, а отсутствие — в двух исследованиях одного коллектива [12, 14].

Существует точка зрения, что подобные эксперименты, результаты которых интерпретированы как доказывающие радиационно-индуцированный трансгенерационный канцерогенез, могут быть объяснены эффектом обширной индуцированной доминантной летальности. Из-за индуцированной доминантной летальности экспериментальные группы (потомки облученных родителей) содержат мышей с большей массой тела, у которых, соответственно, развивается больше спонтанных опухолей и с более быстрыми темпами, нежели в контрольных группах, причем повышенная частота опухолей не имеет ничего общего с индукцией доминантных опухолевых мутаций [42].

Согласно рассмотренным в обзоре исследованиям у людей, в основном описано отсутствие риска прекоцептивного облучения в отношении онкологической заболеваемости у детей. Там, где риск обнаружен, число случаев наблюдения не позволяет делать однозначные и достоверные выводы. В метаанализе исследований, опубликованных с 2011 по 2014 г. по ассоциации прекоцептивного облучения родителей на развитие гемобластозов и солидных опухолей у детей, воздействие ионизирующего излучения как со стороны отца, так и со стороны матери до зачатия приводило к увеличению общего риска развития опухолей (OR = 1,29; 95 % ДИ: 1,02–1,63; и OR = 1,20; 95 % ДИ: 0,94–1,53 соответственно для облучения матерей и отцов), однако выявленная ассоциация была статистически значимой только при воздействии на мать [43].

Некоторый уровень риска следует из работы [37]. При оценке состояния генетического аппарата облученных лиц, проживающих на территории загрязнения в результате аварии Чернобыльской АЭС, и их потомков было показано, что генная сеть гена TP53 демонстрирует значительные изменения (повышение/снижение) экспрессии ряда функционально важных генов. Наиболее значимыми оказались различия для 5 генов: *STI3*, *IER3*, *BRCA1*, *LRDD*, *MRAS*, непосредственно участвующих в процессах канцерогенеза [44]. Это согласуется с исследованием у облученных мышей, у потомков которых были оценены изменения в активности ферментов протеинкиназы C и митоген-активирующей протеинкиназы, уровня белков Trp53 и p21. Эти показатели были значительно изменены в четырех поколениях потомства от облученных отцов [45]. Согласно рекомендациям Международной комиссии по радиационной защите (МКРЗ), вклад наследственного фактора в оценку риска радиационно-индуцированного рака пересмотрен и оценивается как низкий. Так, коэффициент номинального риска (10^{-2} Зв⁻¹) для всей облученной популяции в отношении рака составляет 5,5, а для наследственного эффекта 0,2 для оценки, выполненной в 2007 г. (публикация 103 МКРЗ), а на 1991 г. коэффициенты номинального риска были оценены в 6,0 и 1,3, соответственно (публикация 60 МКРЗ) [46].

Возможно, в зависимости от репродуктивного потенциала вида происходит различное наследование генетических повреждений. При многоплодной беременности и высокой скорости репродукции у грызунов возможна внутриутробная гибель с рождением части плодов. У человека чаще всего развивается длительная одноплодная беременность, поэтому отбор против потомства с наследственными нарушениями происходит на начальных стадиях эмбриогенеза;

в этом случае новое зачатие будет возможным раньше. Другое вероятное объяснение межвидовых различий в проявлении радиационно-генетических эффектов представляется в разной степени эффективности механизма пострадиационной репарации, который совершенствовался по мере эволюции [47].

Таким образом, результаты эпидемиологических и клинических наблюдений во многом не согласуются. С учетом экспериментальных данных нельзя исключить то, что у млекопитающих, включая человека, воздействие облучения на зародышевую линию вызывает слабые онкогенные эффекты, а также сопровождается гиперчувствительностью потомства к последующим онкогенным воздействиям в постнатальном периоде. Для людей уровень подобного риска, вероятно, весьма низкий. Потенциальные риск и механизмы трансгенерационной передачи эффектов радиационного облучения требуют дальнейшего изучения.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование было поддержано грантом Российского научного фонда №20-15-00330-П.

Funding

The study was supported by the Russian Science Foundation grant No 20-15-00330-P.

Участие авторов

Панченко А.В. — разработка методологии, отбор и анализ материала, подготовка рукописи;

Попович И.Г. — анализ материала, редактирование рукописи;

Федорос Е.И. — отбор материала и подготовка иллюстративного материала;

Пигарев С.Е. — перевод с английского источников, редактирование рукописи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи для публикации.

Authors' contributions

Andrey V. Panchenko developed the methodology, selected and analyzed the data and drafted the manuscript;

Irina G. Popovich analyzed the data and edited the manuscript;

Elena I. Fedoros selected the data and prepared the figures;

Sergey E. Pigarev translated the sources from English and edited the manuscript.

All authors approved the final version of the article before submission for publication.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Preston-Martin S. Epidemiological studies of perinatal carcinogenesis, *IARC Sci Publ.* 1989; (96): 289–314.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2680950/>.
2. Gardner M.J., Snee M.P., Hall A.J., et al. Results of case-control study of leukaemia and lymphoma among young people near Sellafield nuclear plant in West Cumbria. *BMJ.* 1990;

- 300(6722): 423–429.-DOI: 10.1136/bmj.300.6722.423.-URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC1662259/>.
3. Evans H.J. Problems and paradigms: Ionising radiations from nuclear establishments and childhood leukaemias — an enigma. *BioEssays.* 1990; 12(11): 541–549.-DOI: 10.1002/bies.950121108.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2085321/>.
4. Kinlen L.J., Clarke K., Balkwill A. Paternal preconceptional radiation exposure in the nuclear industry and leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma in young people in Scotland. *BMJ.* 1993; 306(6886): 1153–1158.-DOI: 10.1136/bmj.306.6886.1153.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8499814/>.
5. McLaughlin J.R., King W.D., Anderson T.W., et al. Paternal radiation exposure and leukaemia in offspring: the Ontario case-control study. *BMJ.* 1993; 307(6910): 959–966.-DOI: 10.1136/bmj.307.6910.959.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8241906/>.
6. Draper G.J., Little M.P., Sorahan T., et al. Cancer in the offspring of radiation workers: a record linkage study. *BMJ.* 1997; 315(7117): 1181–1188.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9393219/>.
7. Wakeford R. Study of childhood cancer and paternal preconceptional irradiation at USA nuclear facilities. *J Radiol Prot.* 2000; 20(3): 331–332.-DOI: 10.1088/0952-4746/20/3/603.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11008940/>.
8. Boice J.D., Tawn E.J., Winther J.F., et al. Genetic effects of radiotherapy for childhood cancer. *Health Phys.* 2003; 85(1): 65–80.-DOI: 10.1097/00004032-200307000-00013.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12852473/>.
9. Wakeford R. The risk of childhood leukaemia following exposure to ionising radiation — a review. *J Radiol Prot.* 2013; 33(1): 1–25.-DOI: 10.1088/0952-4746/33/1/1.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23296257/>.
10. Nomura T. Parental exposure to X rays and chemicals induces heritable tumours and anomalies in mice. *Nature.* 1982; 296(5857): 575–577.-DOI: 10.1038/296575a0.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7200193/>.
11. Vorobtsova I.E., Kitaev E.M. Urethane-induced lung adenomas in the first-generation progeny of irradiated male mice. *Carcinogenesis.* 1988; 9(11): 1931–1934.-DOI: 10.1093/carcin/9.11.1931.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3180332/>.
12. Cattanach B.M., Patrick G., Papworth D., et al. Investigation of lung tumour induction in BALB/cJ mice following paternal X-irradiation. *Int J Radiat Biol.* 1995; 67(5): 607–615.-DOI: 10.1080/09553009514550721.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7775836/>.
13. Vorobtsova I.E., Aliyakparova L.M., Anisimov V.N. Promotion of skin tumors by 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate in two generations of descendants of male mice exposed to X-ray irradiation. *Mutat Res Mol Mech Mutagen.* 1993; 287(2): 207–216.-DOI: 10.1016/0027-5107(93)90013-6.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7685480/>.
14. Cattanach B.M., Papworth D., Patrick G., et al. Investigation of lung tumour induction in C3HHeH mice, with and without tumour promotion with urethane, following paternal X-irradiation. *Mutat Res Mol Mech Mutagen.* 1998; 403(97): 1–12.-DOI: 10.1016/S0027-5107(97)00322-9.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9726000/>.
15. Mohr U., Dasenbrock C., Tillmann T., et al. Possible carcinogenic effects of X-rays in a transgenerational study with CBA mice. *Carcinogenesis.* 1999; 20(2): 325–332.-DOI: 10.1093/carcin/20.2.325.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10069472/>.

16. Dasenbrock C., Tillmann T., Ernst H., et al. Maternal effects and cancer risk in the progeny of mice exposed to X-rays before conception. *Exp Toxicol Pathol.* 2005; 56(6): 351-360.-DOI: 10.1016/j.etp.2004.12.001.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15945274/>.
17. Paris L., Giardullo P., Leonardi S., et al. Transgenerational inheritance of enhanced susceptibility to radiation-induced medulloblastoma in newborn *Ptch1^{+/-}* mice after paternal irradiation. *Oncotarget.* 2015; 6(34): 36098-36112.-DOI: 10.18632/oncotarget.5553.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26452034/>.
18. Suman S., Kumar S., Moon B.-H., et al. Increased transgenerational intestinal tumorigenesis in offspring of ionizing radiation exposed parent APC^{1638N/+} mice. *J Cancer.* 2017; 8(10): 1769-1773.-DOI: 10.7150/jca.17803.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28819373/>.
19. Панченко А.В., Пигарев С.Е., Федорос Е.И., et al. Трансгенерационный канцерогенез, индуцированный уретаном, у потомков мышей-самцов BALB/c, подвергнутых общему равномерному гамма-облучению. Вопросы онкологии. 2023; 69(2): 246-252.-DOI: 10.37469/0507-3758-2023-69-2-246-252.-URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=52455507>. [Panchenko A.V., Pigarev S.E., Fedoros E.I., et al. Urethane-induced transgenerational carcinogenesis in the offsprings of BALB/c male mice exposed to total body gamma irradiation. *Voprosy Oncologii = Problems in Oncology.* 2023; 69(2): 246-252.-DOI: 10.37469/0507-3758-2023-69-2-246-252.-URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=52455507> (in Rus)].
20. Lord B., Woolford L., Wang L., et al. Tumour induction by methyl-nitroso-urea following preconceptional paternal contamination with plutonium-239. *Br J Cancer.* 1998; 78(3): 301-311.-DOI: 10.1038/bjc.1998.491.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9703275/>.
21. Hoyes K.P., Lord B.I., McCann C., et al. Transgenerational effects of preconception paternal contamination with ⁵⁵Fe. *Radiat Res.* 2001; 156(5 Pt 1): 488-494.-DOI: 10.1667/0033-7587(2001)156[0488:TEOPPC]2.0.CO;2.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11604061/>.
22. Watanabe H., Toyoshima M., Ishikawa M., Kamiya K. Paternal monoenergetic neutron exposure results in abnormal sperm, and embryonal lethality and transgenerational tumorigenesis in mouse F1 offspring. *Oncol Rep.* 2010; 23(5): 1351-1360.-DOI: 10.3892/or.00000771.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20372851/>.
23. Yoshimoto Y., Neel J.V., Schull W.J., et al. Malignant tumors during the first 2 decades of life in the offspring of atomic bomb survivors. *Am J Hum Genet.* 1990; 46(6): 1041-1052.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2160192/>.
24. Izumi S., Suyama A., Koyama K. Radiation-related mortality among offspring of atomic bomb survivors: A half-century of followup. *Int J Cancer.* 2003; 107(2): 292-297.-DOI: 10.1002/ijc.11400.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12949810/>.
25. Black D. Investigation of the possible increased incidence of cancer in West Cumbria. London (UK): HMSO. 1984; 104.-ISBN 0 11 321006 X;-URL: http://inis.iaea.org/search/search.aspx?orig_q=RN:15069846.
26. Gardner M.J. Paternal occupations of children with leukemia. *BMJ.* 1992; 305(6855): 715.-DOI: 10.1136/bmj.305.6855.715.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1393138/>.
27. McKinney P.A., Alexander F.E., Cartwright R.A., Parker L. Parental occupations of children with leukaemia in west Cumbria, north Humberside, and Gateshead. *BMJ.* 1991; 302(6778): 681-687.-DOI: 10.1136/bmj.302.6778.681.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2021741/>.
28. Alexander F., McKinney P., Moncrieff K., Cartwright R. Residential proximity of children with leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma in three areas of northern England. *Br J Cancer.* 1992; 65(4): 583-588.-DOI: 10.1038/bjc.1992.118.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1562467/>.
29. Alexander F.E., Cartwright R.A., McKinney P.A. Paternal occupations of children with leukemia. *BMJ.* 1992; 305(6855): 715-716.-DOI: 10.1136/bmj.305.6855.715-a.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1393139/>.
30. Urquhart J.D., Black R.J., Muirhead M.J., et al. Case-control study of leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma in children in Caithness near the Dounreay nuclear installation. *BMJ.* 1991; 302(6778): 687-692.-DOI: 10.1136/bmj.302.6778.687.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2021742/>.
31. Sorahan T., Lancashire R.J., Temperton D.H., Heighway W.P. Childhood cancer and paternal exposure to ionizing radiation: A second report from the Oxford survey of childhood cancers. *Am J Ind Med.* 1995; 28(1): 71-78.-DOI: 10.1002/ajim.4700280106.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7573076/>.
32. Roman E., Doyle P., Maconochie N., et al. Cancer in children of nuclear industry employees: report on children aged under 25 years from nuclear industry family study. *BMJ.* 1999; 318(7196): 1443-1450.-DOI: 10.1136/bmj.318.7196.1443.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10346768/>.
33. Meinert R., Kaletsch U., Kaatsch P., et al. Associations between childhood cancer and ionizing radiation: results of a population-based case-control study in Germany. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1999; 8(9): 793-799.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10498398/>.
34. Johnson K.J., Alexander B.H., Doody M.M., et al. Childhood cancer in the offspring born in 1921-1984 to US radiologic technologists. *Br J Cancer.* 2008; 99(3): 545-550.-DOI: 10.1038/sj.bjc.6604516.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18665174/>.
35. Bunch K.J., Muirhead C.R., Draper G.J., et al. Cancer in the offspring of female radiation workers: a record linkage study. *Br J Cancer.* 2009; 100(1): 213-218.-DOI: 10.1038/sj.bjc.6604841.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19127273/>.
36. Балева Л.С., Сипягина А.Е., Карахан Н.М. Состояние здоровья детского населения России, подвергшегося радиационному воздействию вследствие аварии на ЧАЭС. Итоги 29-летнего наблюдения Детского научно-практического центра противорадиационной защиты. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2015; 60(4): 6-10.-URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=24336881>. [Baleva L.S., Sipyagina A.E., Karakhan N.M. The health status of the Russian pediatric population exposed to radiation from the Chernobyl accident: results of a 29-year follow-up of the children's research and practical center for anti-radiation protection. *Ros. Vestn. Perinatol. Pediat. = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2015; 60(4): 6-10.-URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=24336881> (in Rus)].
37. Балева Л.С., Карахан Н.М., Данилычева Л.И., Якушева Е.Н. Риски возникновения онкологических заболеваний в поколениях детей, подвергшихся воздействию радиационного фактора в результате аварии на ЧАЭС. В кн.: Гаевская А.В. (Ред.). Сборник материалов всероссийской научно-практической конференции с международным участием приуроченной к 145-летию Севастопольской биологической станции. 19-24 сентября 2016 г.: в 3 томах. Т. 3. Севастополь: ЭКОСИ-Гидрофизика; 2016: 21-24.-URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=27547379>. [Baleva L.S., Karahan N.M., Danilycheva L.I., Yakusheva E.N. Risks of occurrence of oncological diseases in generations of children, subjected to the effect of a radiation factor as a result of the Chernobyl accident. In: Gaevskaya A.V. (Ed.). Collection of materials of the All-Russian scientific-practical conference with international participation dedicated to the 145th anniversary of the Sevastopol Biological Station. 19-24 September 2016 g.: in 3 volumes. T. 3. Sevastopol: EKOSI-Gidrofizika; 2016: 21-24.-URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=27547379>].

- E.N. Risks of oncological diseases in generations of children exposed to radiation as a result of the Chernobyl accident. In: Gaevskaya A.V. (Ed.). Collection of materials of the All-Russian scientific-practical conference with international participation dedicated to the 145th anniversary of the Sevastopol Biological Station. 19-24 September 2016: in 3 volumes. T. 3. Sevastopol: ECOSI- Gidrofizika; 2016: 21-24.-URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=27547379> (in Rus)].
38. Воробцова И.Е. Трансгенерационная передача радиационно-индуцированной нестабильности генома и предрасположенности к канцерогенезу. Вопросы онкологии. 2008; 54(4): 490-493.-URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=11685941>. [Vorobtsova I.E. Transgenerational transmission of radiation-induced genomic instability and predisposition to carcinogenesis. *Vopr. Onkol.* 2008; 54(4): 490-493.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18942406/> (in Rus)].
 39. Nomura T., Baleva L., Ryo H., et al. Transgenerational effects of radiation on cancer and other disorders in mice and humans. *J Radiat Cancer Res.* 2017; 8(3): 123-134.-DOI: 10.4103/jrcr.jrcr_30_17.-URL: https://journals.lww.com/jrcr/fulltext/2017/08030/transgenerational_effects_of_radiation_on_cancer.2.aspx.
 40. Dubrova Y.E., Sarapultseva E.I. Radiation-induced transgenerational effects in animals. *Int J Radiat Biol.* 2022; 98(6): 1047-1053.-DOI: 10.1080/09553002.2020.1793027.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32658553/>.
 41. Mughal S.K., Myazin A.E., Zhavoronkov L.P., et al. The dose and dose-rate effects of paternal irradiation on transgenerational instability in mice: a radiotherapy connection. *PLoS ONE.* 2012; 7(7): e41300.-DOI: 10.1371/journal.pone.0041300.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22911775/>.
 42. Selby P.B., Earhart V.S., Raymer G.D. The influence of dominant lethal mutations on litter size and body weight and the consequent impact on transgenerational carcinogenesis. *Mutat Res Mol Mech Mutagen.* 2005; 578(1-2): 382-394.-DOI: 10.1016/j.mrfmmm.2005.06.025.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16157353/>.
 43. Lassi Z.S., Imam A.M., Dean S.V., Bhutta Z.A. Preconception care: caffeine, smoking, alcohol, drugs and other environmental chemical/radiation exposure. *Reprod Health.* 2014; 11 Suppl 3(Suppl 3): S6.-DOI: 10.1186/1742-4755-11-S3-S6.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25415846/>.
 44. Балева Л.С., Сухоруков В.С., Сипягина А.Е., et al. Роль геномной нестабильности и экспрессии геновой сети белка p53 в процессах онкогенеза в 1–2-м поколении детей, проживающих на радиационно загрязненных территориях. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2017; 62(1): 81-86.-URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29114777>. [Baleva L.S., Sukhorukov V.S., Sipyagina A.E., et al. The role of genomic instability and expression of the p53 protein gene network in the processes of oncogenesis in first and second-generation children living in radioactively contaminated areas. *Ros. Vestn. Perinatol. Pediat. = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2017; 62(1): 81-86.-URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29114777> (In Rus)].
 45. Baulch J.E., Raabe O.G., Wiley L.M. Heritable effects of paternal irradiation in mice on signaling protein kinase activities in F3 offspring. *Mutagenesis.* 2001; 16(1): 17-23.-DOI: 10.1093/mutage/16.1.17.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11139595/>.
 46. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP publication 103. *Ann ICRP.* 2007; 37(2-4): 1-332.-DOI: 10.1016/j.icrp.2007.10.003.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18082557/>.
 47. Воробцова И.Е. Трансгенерационная передача радиационно-индуцированной нестабильности генома. Радиационная биология. Радиоэкология. 2006; 46(4): 441-446.-URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17305861>. [Vorobtsova I.E. Transgenerational transmission of radiation induced genomic instability. *Radiation Biology. Radioecology. = Radiacionnaja Biologija. Radiojekologija.* 2006; 46(4): 441-446.-URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17305861> (in Rus)].

Поступила в редакцию / Received / 26.10.2024

Прошла рецензирование / Reviewed / 15.11.2024

Принята к печати / Accepted for publication / 19.12.2024

Сведения об авторах / Author Information / ORCID ID

Андрей Владимирович Панченко / Andrey V. Panchenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5346-7646>; SPIN: 4741-1855.

Ирина Григорьевна Попович / Irina G. Popovich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9937-025X>; SPIN: 2061-7558.

Елена Ивановна Федорос / Elena I. Fedoros / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2426-9843>; SPIN: 3302-1384.

Сергей Евгеньевич Пигарев / Sergey E. Pigarev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8171-4261>; SPIN: 8883-1351.

